

ARTIFICIAL SKIN

Publication number: JP4108444 (A)

Publication date: 1992-04-09

Inventor(s): MORITA SHINICHIRO; MATSUDA KAZUYA; IRIE MASUMI +

Applicant(s): GUNZE KK +

Classification:

- international: **A61F2/10; A61L27/00; A61F2/10; A61L27/00; (IPC1-7): A61F2/10; A61L27/00**

- European:

Application number: JP19900227442 19900828

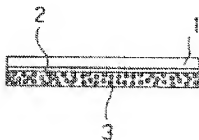
Priority number(s): JP19900227442 19900828

Also published as:

 JP2987464 (B2)

Abstract of JP 4108444 (A)

PURPOSE: To prevent the dragging of the skin by laminating a collagen sponge layer having many micropores via an intermediate layer formed of the fiber material of a bio-absorbable high-polymer material on a moisture permeation control layer consisting of the thin film of a moisture permeable high-polymer material. **CONSTITUTION:** The collagen sponge layer 3 to constitute a layer for contact with a wound part is laminated via the intermediate layer 2 consisting of the fiber material of the bio-absorbable high-polymer material on the moisture permeation control layer 1. The collagen sponge layer 3 is the soft spongy layer having the many fine pores of $\leq 1000\mu\text{m}$, more preferably 50 to $130\mu\text{m}$ pore size and the thickness of the layer 3 is usually about $\geq 1\text{mm}$, more preferably about 2 to 4mm. The intermediate layer 2 is formed of the fiber material of the bio-absorbable high-polymer material. Various high-polymer materials which are hydrolyzed in a living body and are absorbed in the living body are included as the bio-absorbable high-polymer material. The dragging of the skin is effectively prevented in this way.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

⑫ 公開特許公報(A) 平4-108444

⑬ Int. Cl.⁵

A 61 F 2/10
A 61 L 27/00

識別記号

庁内整理番号

C 7603-4C
7038-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)4月9日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全5頁)

⑮ 発明の名称 人工皮膚

⑯ 特 願 平2-227442

⑰ 出 願 平2(1990)8月28日

⑱ 発 明 者 森 田 真 一 郎 京都府綾部市青野町西馬場下38-1 グンゼ株式会社京都研究所内

⑲ 発 明 者 松 田 和 也 京都府京都市伏見区深草南蓮池町950-2 メゾン墨染507号

⑳ 発 明 者 入 江 益 美 京都府綾部市青野町西馬場下38-1 グンゼ株式会社京都研究所内

㉑ 出 願 人 グ ン ゼ 株 式 会 社 京都府綾部市青野町膳所1番地

㉒ 代 理 人 弁 理 士 三 枝 英 二 外2名

明 細 書

発明の名称 人工皮膚

特許請求の範囲

① 水分透過性高分子物質の薄膜から成る水分透過調節層に、生体吸収性高分子物質の繊維材料から形成される中間層を介して、多数の微小孔を有するコラーゲンスポンジ層が積層されていることを特徴とする人工皮膚。

② 生体吸収性高分子物質の繊維材料から形成される中間層がコラーゲンスポンジ層中に埋入されている請求項1記載の人工皮膚。

発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は人工皮膚、殊に熱傷、外傷等の創傷や腫瘍等の切除後の患部に適用して、真皮様組織を再生させる目的で使用される人工皮膚に関する。

従来技術とその問題点

従来熱傷、外傷、腫瘍等の切除後の患部(以下

「創傷部」という)を被覆保護する為に創傷被覆材が用いられている。これは創傷部を一時的に被覆し、体液の喪失、細菌の汚染等を防止して治癒を促進するもので、たとえば乾燥膜皮、キチン膜等があり、最近これらに代るものとして水分透過調節性の表層に生体吸収性物質の繊維材を積層した構造のものが提案されている(特開平1-104257号)。このタイプのものは単に創傷部を保護するだけのもので、創傷部が浅く真皮層が残存しているものには使用できても、真皮層を喪失した創傷部には適用し得ない。もう1つのタイプは水分透過調節性表層に、多数の小孔を有するコラーゲンスポンジ層を積層したもので、スポンジ層内の小孔に侵入した線維芽細胞から真皮様組織を形成せしめることにより創傷部の治癒を行なおうとするものである。たとえば特公昭57-27834号、特開平2-71748号等がある。このタイプのものは創傷部が深く真皮層を失った

場合に使用できるが、治癒の過程で創傷部のひきつれを伴い易く治癒後に瘢痕が残るを避け得ないという欠陥がある。即ち上記人工皮膚をコラーゲンスポンジ層を創傷部に接触させて適用し治療を行うと、スポンジ層内に侵入した線維芽細胞からの真皮様組織の形成が十分に進行する前に周辺の正常皮膚から組織が伸長してコラーゲンスポンジ層を押しつぶし、その結果人工皮膚や再生過程にある真皮様組織が拘縮してしまい、人工皮膚適用部の周辺にひきつれが生じ、治癒後の皮膚に好ましくない瘢痕が残ることとなる。

発明が解決しようとする課題

本発明はコラーゲンスポンジ層を有し該スポンジ層内で真皮様組織を再生せしめる後者のタイプの人工皮膚を改良し、その欠点を除去し、皮膚の引きつれの発生を抑止して創傷部を治癒せしめ得る人工皮膚を提供しようとするものである。

課題を解決するための手段

した。本発明はこの新しい知見に基づき完成されたものである。本発明人工皮膚はこの様に生体吸収性高分子物質の繊維材料から形成された中間層を有することにより、コラーゲンスポンジ層が強化され長期間に亘る形態保持性を有するから、熟傷Ⅲ度、外傷性皮膚欠損創、腫瘍、母斑切除後の皮膚欠損創、皮弁採取部等の深く又は大きく且つ長期に亘る治療を要する創傷部に特に有利に適用できる。

本発明人工皮膚をその実施例を示す図面にに基づき説明するに、図に於て(1)は水分透過調節性表層であり、該層に生体吸収性高分子物質の繊維材料から形成される中間層(2)を介して、創傷部接触層となるコラーゲンスポンジ層(3)が積層されている。

コラーゲンスポンジ層(3)は孔径1000 μm 以下、通常5-1000 μm 、好ましくは50-130 μm の微細な多数の小孔を有する柔

即ち本発明は、水分透過性高分子物質の表層から成る水分透過調節層に、生体吸収性高分子物質の繊維材料から形成される中間層を介して、多数の微細小孔を有するコラーゲンスポンジ層が積層されていることを特徴とする人工皮膚に係るものである。

本発明者の研究によれば水分透過調節層とコラーゲンスポンジ層との間に、ポリ乳酸等の生体吸収性高分子物質の繊維材料から形成される中間層を介せしめる時は、コラーゲンスポンジ層が強化され、創傷部に適用した時、周辺の正常皮膚からの組織のスポンジ層への伸長及びそれに基づくスポンジ層の崩壊が抑止され、スポンジ層内部の微細小孔に侵入した線維芽細胞からの真皮様組織の形成及びその均一な成長が促進され、斯くして使用中に拘縮を生ずることなく皮膚の引きつれを効果的に防止し、好ましくない瘢痕の発生を小乃至皆無として創傷部を治癒せしめ得ることを見出

軟なスポンジ状層であり、たとえばコラーゲンの末端を酵素的に処理して抗原性をなくしたアテロコラーゲンの水溶液を凍結乾燥することにより得られる。また該層(3)の厚さは通常約1mm以上好ましくは2-4mm程度である。

中間層(2)は生体吸収性高分子物質の繊維材料から形成される。生体吸収性高分子物質としては生体内で加水分解され生体に吸収され得る各種の高分子物質が包含される。たとえばグリコール酸、乳酸、ジオキサノン、カプロラクトン等の単独又は共重合体を挙げることができ、より具体的にはポリグリコール酸、ポリラクチド、グリコール酸-乳酸共重合体、ポリジオキサノン、ポリカプロラクトン、乳酸-カプロラクトン共重合体等を例示できる。これらポリマーは生体内での加水分解速度に夫々差があり、従って目的に応じて適当なものを選択使用すればよい。たとえば長期に亘って治療を要する創傷部に対しては長期間分解

しないポリ乳酸が好適である。これら高分子物質の繊維材料としては、高分子物質の1種又は2種以上をたとえば紡糸した糸等を編成、織成、交編織成、不織布化等したりスライバーや短繊維材料をシート化したりして得られる編物、織物、不織布その他のシート状繊維材料が包含される。

コラーゲンスポンジ層(3)と中間層(2)との積層状態は、第2図に示す如く前者(3)上に後者(2)が形成された状態であっても、第3図に示す如く前者(3)中に後者(2)が埋入した状態であってもよい。好ましいのは第3図に示した態様である。

表面膜(1)は水分透過調節層であり、シリコン樹脂、ポリウレタン、ポリアクリレートエステル、ポリメタクリレートエステル等の薄膜より形成される。通常約0.1~2 $\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$ 、好ましくは実質的に正常な皮膚に等しい0.9~1.7 $\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$ の水分透過性を有する薄膜が

ことにより、コラーゲンスポンジ層(3)が強化され、上記真皮様組織の形成及び成長過程を通じて周辺正常皮膚からの組織の伸張が抑止され、拘縮を伴うことなく真皮様組織の形成及び成長を図ることができる。斯くして引きつれといった好ましくない皺痕を残すことなく創傷部を治癒できる。コラーゲンスポンジ層(3)及び中間の生体吸収性高分子物質層(2)は真皮の形成と共に加水分解され生体に吸収されていく。創傷部が狭い場合には表皮は真皮様組織と水分透過調節層(1)との間に形成されるが、傷が広い場合には表皮が形成されないため真皮様組織の再生が完了した時点で表皮部分のみを植皮する。

次に本発明の実施例を挙げて説明する。
実施例1

新田ゼラチン(株)製アテロコラーゲン(タイプI-P)0.3重量%溶液を10×7.6×1.6cmの型枠に50g入れ、この上から40デ

用いられる。薄膜の肉厚は水分透過性に応じて適宜選択できるが、たとえばシリコン膜では12.5~200 μm 、好ましくは25~200 μm 、殊に25~50 μm 程度のものが用いられる。

上記水分透過調節層(1)、生体吸収性高分子物質の中間層(2)及びコラーゲンスポンジ層(3)から成る本発明人工皮膚は全体として1~5mm程度の厚さを有するのが好ましい。

本発明人工皮膚を用いるに当っては、創傷部にコラーゲンスポンジ層(3)を接触させて載置し、端部を周囲の皮膚に縫い付ける。コラーゲンスポンジ層(3)の多数の小孔中に繊維芽細胞が侵入し小孔中で真皮様組織が形成され成長しやがて表面の水分透過調節層(1)が剥離する迄に成長する。本発明人工皮膚は、表層(1)とコラーゲンスポンジ層(3)との間に生体吸収性高分子物質の繊維材料から成る中間層(2)を介在せしめた

ニール、16フィラメントのポリグリコール酸糸をフライス編した編地(厚さ0.15mm)を入れ、僅かにコラーゲン溶液に沈めてから-40℃にて凍結後、真空乾燥した。更に105℃で24時間かけてコラーゲンを熱変性させ、繊維材料層入りの厚さ4mmのコラーゲンスポンジを得た。次いでこれを厚さ50 μm に製膜したシリコーン膜(ダウ・コーニング社製「メディカルアドヒーズタイプA」、水分透過性1.5 $\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)に、コラーゲンスポンジ層の繊維材料が僅かに埋入されている側を接触させて貼着し、乾燥させた。次いで0.2%グルタルアルデヒド(0.05N酢酸溶液)にて4℃で24時間処理しコラーゲンスポンジの分子間架橋を行い、その後薬液を洗浄除去して本発明人工皮膚を得た。

かゝる構成は、コラーゲンスポンジ層(3)中に繊維材料中間層(2)が僅かに埋入したものであった。

斯くして得られた人工皮膚の引張破断強度は以下の通りであった。比較として繊維材料中間層を使用することなく上記と同様にしてシリコン層上に直接コラーゲンスポンジ層を形成した人工皮膚の引張破断強度を記す。

	本 発 明	比 較
強 度 (dyne/cm ²)	7.68×10^5	1.01×10^5
伸 度 (%)	186	56

尚、測定は、サンプルを 1×2 cmの大きさに切って生理食塩水に浸漬後オートグラフにてロードセル2kgを使用し、チャック間距離12mm、引張スピード5m/minにて測定したものである。

実施例2

新田ゼラチン(株)製アテロコラーゲン(タイプI-P)0.3重量%溶液を長さ10cm、幅7.6cm、深さ1.6cmの容器に50g入れ、

去し、次いでこれを15%濃度のエタノール溶液に浸漬して洗浄液と置換させた後、 -13.5°C にて急速に凍結させ、次いで真空乾燥機にて凍結乾燥させて乾燥状態にある本発明人工皮膚を得た。

以上のようにして得た本発明人工皮膚について、以下の条件による動物実験を行なってその拘縮(使用に伴う人工皮膚の縮み)について評価した。

尚、比較としては、ポリ-L-乳酸の編地を使用しないほかは、上記実施例と全く同じ方法で作成した人工皮膚を用いた。

実験方法

- ・モルモットをネブタール腹腔内投与によって麻酔する。
- ・バリカンにて背部を制毛する。
- ・脱毛クリームにて残った毛を除く。
- ・ヒビテン液にて全身を消毒する。
- ・固定台に固定する。
- ・背部に 15×15 mmの大きさで、周囲にメ

40デニール、16フィラメントのポリ-L-乳酸繊維糸を用いてフライス編した編地(肉厚0.15mm)をその表面積分カットして、僅かにコラーゲン溶液に沈めるようにして入れ、 -40°C にて凍結し、更に真空乾燥した。

次いでこれを 105°C 、24時間真空中で熱架橋させてポリ乳酸繊維編地入の厚さ4mmのコラーゲンスポンジを得た。

一方、これとは別にペースト状のシリコン(ダウ・コーニング社製「メディカルアドヒージブタイプA」)を $50 \mu\text{m}$ の厚さ(水分透過性 $1.5 \text{ g/h} \cdot \text{cm}^2$)に製膜し、これに前記したコラーゲンスポンジのポリ乳酸繊維編地が僅かに埋入した個が当るように貼り付け乾燥させた。

このようにして構成した複合物に対し、更に0.2%グルタルアルデヒド(0.05N酢酸溶液)にて 4°C 、24時間処理し、コラーゲンスポンジの分子間架橋を行った後、架橋剤を洗浄除

去して切れ目を入れる。(真皮層まで)

- ・皮下筋層が残った状態で皮膚を切り取る。
- ・予めトブラシン含有生理食塩水でもどした前記人工皮膚を 15×15 mmに切断する。
- ・患部に人工皮膚を充て、周囲を6-0号ナイロン糸にて縫合する。
- ・患部の面積(S)を正確に計測して求める。
- ・抗生物質入ガーゼを充てる。
- ・イソジンにて消毒する。
- ・ガーゼを当て、Tie Over法にて固定する。
- ・3週間後患部の面積(S')を正確に計測して求め、拘縮率を算出する。

$$\text{拘縮率} = \left(1 - \frac{S'}{S} \right) \times 100 (\%)$$

その結果は以下の表に示す通りであった。

尚、拘縮率が低いことは、使用中の人工皮膚の縮みが少ないことを意味し、このことは皮膚の引

第 1 図

きつれが起りにくいことを意味し、治癒後に瘢痕を残さない。

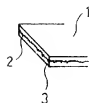
拘縮率(単位%)

サンプルNo	比較区	本発明
1	60.0	41.0
2	69.2	51.5
3	64.7	55.6
4	61.5	51.4
平均値	63.9	49.9

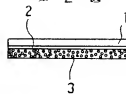
図面の簡単な説明

第1図は本発明人工皮膚を説明する為の斜面図、第2図は本発明人工皮膚の1例を示す断面図、第3図は本発明人工皮膚の他の1例を示す断面図である。

- (1) 水分透過調節層
- (2) 生体吸収性高分子物質の繊維材料から形成される中間層
- (3) コラーゲンスポンジ層



第 2 図



第 3 図

